PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : C07D 257/02, 405/04

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 98/55467**

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 10. Dezember 1998 (10.12.98)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE98/01523

(22) Internationales Anmeldedatum: 28. Mai 1998 (28.05.98)

(30) Prioritätsdaten:
197 24 186.7 2. Juni 1997 (02.06.97) DE

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D–13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: PETROV, Orlin; Friedrichshaller Strasse 7b, D–14199 Berlin (DE). BLASZKIEWICZ, Peter; Beymestrasse 4, D–12167 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: PRODUCTION OF MONO AND 1,7–BIS–N–HYDROXYALKYL–CYCLENE AND LITHIUM SALT COMPLEXES

(54) Bezeichnung: HERSTELLUNG VON MONO– UND 1,7–BIS–N–HYDROXYALKYL–CYCLEN UND LITHIUM–SALZ–KOMPLEXEN

(57) Abstract

The invention relates to methods for mono and 1,7–bis–N–β–hydroxyalkylation of cyclene, to corresponding mono and 1,7–bis–N–β–hydroxyalkyl–1,4, 7,10–tetraazacyclododecane–Li salt complexes as intermediate products in said method and to the use of N–(6–hydroxy–2,2– dimethyl–1,3–dioxepane–5–yl) –1,4,7,10–tetraazacyclododecane–LiCl complex in the production of gadobutrol [Gd complexes of N–(1–hydroxy–methyl–2,3– dihydroxypropyl)–1,4,7–tricaboxymethyl–1, 4,7,10–tetraazacyclododecane].

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Mono– und 1,7–Bis–N–β–Hydroxyalkylierung von Cyclen, die entsprechenden Mono– und 1,7–Bis–N–β–Hydroxyalkyl–1,4,7,10–tetraazacyclododecan–Li–Salz–Komplexe als Zwischenprodukte im Verfahren und die Verwendung von N–(6–Hydroxy–2,2–dimethyl–1,3–dioxepan–5–yl)–1,4,7,10–tetraazacyclododecan–LiCl–Komplex zur Herstellung von Gadobutrol [Gd–Komplexes von N–(1–Hydroxy–methyl–2,3–dihydroxypropyl)–1,4,7–triscarboxymethyl–1,4,7,10–tetraazacyclododecan].

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

HERSTELLUNG VON MONO- UND 1,7-BIS N-HYDROXYALKYL-CYCLEN UND LITHIUM SALZ-KOMPLEXEN

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Mono- und 1,7-Bis-N-ß-Hydroxyalkylierung von Cyclen, die entsprechenden N-ß-Hydroxyalkyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan - Lithium-Salz-Komplexe als Zwischenprodukte im Verfahren und die Verwendung der Komplexe zur Herstellung von Gadobutrol [Gd-Komplexes von N-(1-Hydroxy-methyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan] und Analoga.

Mono- und disubstituierte N-ß-Hydroxyalkyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecane sind wertvolle Zwischenstufen bei der Herstellung von NMR-Diagnostika (siehe DE A1 36 25 417, EP 545 511 A2 und EP 0 448 191 A1). Die Synthese dieser Verbindungen erfolgt durch Umsetzung von 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan (Cyclen) mit Epoxiden, wobei ein statistisches und schwer zu trennendes Gemisch von mono-, bis- und tris-alkylierten Produkten entsteht (WO93/24469). Durch Verwendung von großem Überschuß des teureren Polyazamakrocyclus kann zwar überwiegend das monoalkylierte Produkt erzeugt werden, die Trennung von dem überschüssigen Ausgangsmaterial ist aber weiterhin ein Problem, speziell bei der großtechnischen Herstellung (Mengen über 50 kg).

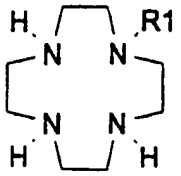
Die bekannten Methoden zur Herstellung von N-ß-Hydroxyalkyl-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecanen erfordert selektives Schützen der drei Stickstoffatome durch Umsetzung mit DMF-Dimethylacetal, mit Boranen (H. Bernard et al. Tetrahedron Lett. **1991**, 639) oder mit Cr- bzw. Mo-Carbonylkomplexen (J.-J. Yaouanc et al., Chem. Commun. **1991**, 206); daran schließt sich die Funktionalisierung des vierten Stickstoffatoms und anschließende Spaltung der Schutzgruppe an. Diese Methoden sind sehr aufwendig durchführbar und großtechnisch schwer anwendbar.

Das in der US PS 5,064,633 beschriebene Verfahren zur Monoalkylierung von Polyaza-makrocyclen ist auf die Verwendung von α-Halogencarbonsäurederivaten begrenzt und kann nicht für die Umsetzung mit Epoxiden zur Herstellung der gewünschten substituierten N-ß-Hydroxyalkyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecane angewendet werden.

Die regioselektive Formylierung von monoalkylierten Cyclenderivaten wurde von P. Anelli et al (J.Chem. Soc., Chem. Commun. **1991**, 1317) und die Herstellung von 1,7-disubstituierten Cyclenderivate durch Umsetzung mit Chlormeisensäureestern in J.Chem. Soc., Chem. Commun. **1995**, 185, beschrieben.

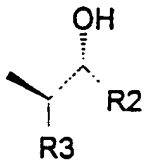
Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zur direkten Mono- und 1,7-Bis-N-ß-Hydroxyalkylierung von Cyclen bereitzustellen, das einen aufwendigen und mehrstufigen Schutz des Cyclens vermeidet.

Gelöst wird diese Aufgabe durch das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I

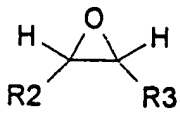


(I)

worin

R1 die Gruppe 

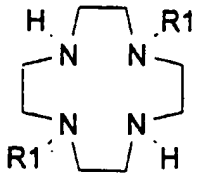
bedeutet und worin innerhalb von R^1 die Reste R^2 und R^3 unabhängig voneinander jeweils für ein Wasserstoffatom stehen oder einen 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylring bilden, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Sauerstoffatom(e) unterbrochen sein kann, oder einen C_1-C_{12} Alkylrest, der gegebenenfalls mit 1 bis 3 C_1-C_6-Alkyl- oder 1 bis 3 Hydroxygruppen substituiert ist , beispielsweise Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, wobei die vorhandene Hydroxyreste gegebenenfalls in geschützter Form vorliegen,
durch Umsetzung von 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan ,
gegebenenfalls in Form eines Salzes,
mit einem Epoxid der Formel II,



(II)

worin R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit 0,8 - 1,1 mol, vorzugsweise mit 0,9 - 1,0 mol Lithiumsalz, wie beispielsweise Lithiumchlorid bei Temperaturen zwischen 40 - 150° C umsetzt und die erhaltene Reaktionsmischung gegebenenfalls wäßrig aufarbeitet.

Gelöst wird die Aufgabe der Erfindung weiter durch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel III

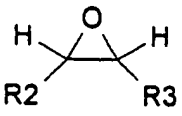


(III)

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) lassen sich in ähnlicher Weise herstellen, wie die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), mit dem Unterschied, daß mehr als 1,11 mol, vorzugsweise 1,5 - 3,0 mol Lithiumsalz (Lithiumchlorid) zugesetzt wird. Die Reste R^1 haben dieselbe Bedeutung, wie diese innerhalb der Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

Durch die Zugabe von unterschiedlichen Mengen an Lithiumsalz (beispielsweise Lithiumchlorid) läßt sich die Selektivität der Alkylierung steuern. Beim Umsatz von 1 mol Cyclen mit bis zu 1,1 mol Lithiumsalz erhält man bis in zu 80 % das monoalkylierte Produkt, mit sehr geringem Anteil des 1,4-disubstituiertes Produktes. Setzt man mehr als 1,11 mol, vorzugsweise 2 und mehr Lithiumsalz pro Mol Cyclen in die Reaktion ein, so erhält man zu über 80 % das 1,7-disubstituierte Produkt, wenn mehr als 2 Mol Epoxid der allgemeinen Formel (III) verwendet werden. Steigert man die Menge des Epoxids, beispielsweise über 5 auf 10 Mol pro Mol Cyclen, so bleibt die Selektivität der Reaktion zu dem 1,7-disubstituierten Produkt erhalten.

Die folgenden Epoxide der allgemeinen Formel II eignen sich mit Vorteil für die Umsetzung im erfindungsgemäßen Verfahren:



(II)

R^2 und R^3 in der Bedeutung von Wasserstoff, Methyl, Propyl, Butyl oder höheres Alkyl, das gegebenenfalls durch eine oder mehrere Hydroxylgruppen substituiert sein kann, R^2 und R^3 zusammen einen 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden, der durch 1-3 Sauerstoffatome unterbrochen sein kann, mit besonderem Vorteil eignen sich Cyclopenten-, Cyclohexen-, Cyclohepten-Epoxid, Ethylenoxid, Propylenoxid,1,2-Butenoxid oder 4,4-Dimethyl-3,5,8-trioxabicyclo[5,1,0]octan.

Die so erhaltene Rohprodukte, die zu über 80% aus dem gewünschten Mono-N-ß- und 1,7-Bis N-β-Hydroxyalkyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan im Form von Lithium-Komplexen bestehen, können direkt zur Herstellung von NMR-Kontrastmitteln verwendet werden.

Als Lithiumsalze können die Chloride, Bromide, Iodide, Perchlorate oder Trifluoracetate eingesetzt werden. Als Lösungsmittel können Dimethylforamid, Dimethoxyethan, Diethylenglykol-dimethylether, Toluol oder Alkohole, wie z.B. Isopropanol oder Gemische dieser Lösungsmittel verwendet werden. Das erfindungsgemäße Verfahren wird bei Temperaturen zwischen 40 und 150 °C, bevorzugt im Temperaturbereich 80 - 140° C, durchgeführt, die Reaktionszeit beträgt 20-50 Stunden.

Die Erfindung beinhaltet auch die Lithiumkomplexe der Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (III); diese werden durch direkte Kristallisation des Reaktionsproduktes erhalten. Arbeitet man unter Zugabe von Wasser das Reaktionsgemisch auf, so erhält man die freien Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (III).

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele erläutert:

Beispiel 1:
N-(6-Hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan LiCl-Komplex

20g (116,16 mmol) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan, 4,85 g (116,16 mmol) LiCl und 19,17 g (133,58 mmol) 4,4-Dimethyl-3,5,8-trioxabicyclo[5,1,0]octan werden in 30 ml Isopropanol gelöst und 22 Stunden am Rückflüß gekocht. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt und das erhaltene Rohprodukt (45,26 g) aus 150 ml MTB-Ether kristallisiert. Es werden 33,9 g (82% d.Th.) N-(6-Hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, LiCl-Komplex als weiße Kristalle erhalten. Schm. P. 197-199 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 3.65-3.40 m (5 H, CH_2-O, CH-O); 2,80-2.35 m (17 H, CH_2-N, CH-N), 1.23 s, (6H, CH_3). **(X-Ray: Fig. 1)**

Beispiel 2.:
1,7-Bis((6-Hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan LiCl-Komplex

10g (58,08 mmol) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan, 4,85 g (116,16 mmol) LiCl und 40,0 g (278,4 mmol) 4,4-Dimethyl-3,5,8-trioxabicyclo[5,1,0]octan werden in 40 ml Isopropanol suspendiert und 60 Stunden am Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 30 ml Isopropanol versetzt und langsam auf 0 °C abgekühlt. Die erhaltenen Kristalle werden abgesaugt, mit 30 ml Methyl-tert.-butyl-ether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es werden 20,7 g (71% d.Th.) 1,7-Bis(6-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan LiCl-Komplex als weiße Kristalle erhalten. Fp.262-265 °C. ^{1}H-NMR (CD_3OD): 3.75-3.45 m (10 H, CH_2-O, CH-O); 2,97-2.30 m (18 H, CH_2-N, CH-N), 1.29 s, (12H, CH_3). **X-Ray: Fig 2.**

Beispiel 3:
N-(6-Hydroxycyclohehyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan LiCl-Komplex:

1g (5,8 mmol) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan, 0,24 g (5,8 mmol) LiCl und 0,65 g (6,7 mmol) Cyclohexenoxid (7-Oxabicyclo[4.1.0]heptan) werden in 2,5 ml Isopropanol gelöst und 18 Stunden am Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird aus Methyl-tert.-butyl-ether kristallisiert. Es werden 0,95 g (52 % d. Th.) N-(6-Hydroxycyclohehyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan LiCl-Komplex als farblose Kristalle erhalten. Schm. P. 130-135 °C. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 3.50-3.45 m (1 H, CH-O); 2,75-2.30 m (17 H, CH_2-N, CH-N), 2,00-1,57m (4H, CH_2-CH_2); 1,30-1,08m (4H, CH_2-CH_2).

Beispiel 4:
1,7-Bis(6-Hydroxycyclohexyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan LiCl-Komplex:

10g (58,08 mmol) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan, 4,85 g (116,16 mmol) LiCl und 56,5 g (580,0 mmol) Cyclohexenoxid (7-Oxabicyclo[4.1.0]heptan) werden in 20 ml Isopropanol suspendiert und 20 Stunden am Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 30 ml Isopropanol versetzt und langsam auf 0 °C abgekühlt. Die erhaltenen Kristalle werden abgesaugt, mit 30 ml Methyl-tert.-butyl-ether gewaschen und und im Vakuum getrocknet. Es werden 19,5 g (82% d.Th.) 1,7-Bis(6-hydroxycyclohexyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan LiCl-Komplex als weiße Kristalle erhalten. Schmp.170 - 178°C.
^{1}H-NMR (DMSO-d_6 80 °C): 3.48-3.25 m (2 H, CH-O); 2,85-2.20 m (18 H, CH_2-N, CH-N), 2,03-1,50 m (8H, CH_2-CH_2); 1,30-1,00 m (8H, CH_2-CH_2). MS (FAB): 369 $[M+H]^+$.

Beispiel 5:

Gd-Komplex von N-(1-Hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Das aus Beispiel 1 erhaltene Rohprodukt wird in 50 ml Wasser gelöst und bei 70 °C mit einer Lösung von 38,41 g (406,56 mmol) Chloressigsäure und 16,26 g (406,56 mmol) NaOH in 45 ml Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 6 Stunden bei 65 °C gerührt, während dessen der pH-Wert mit NaOH bei 11,0 gehalten wird. Anschließend wird mit konz. HCl auf pH 1,5 angesäuert und das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit 500 ml Methanol aufgenommem und die ungelösten Salze abfiltriert. Das Filtrat wird eingeengt, in 500 ml Wasser gelöst, mit 18,91 g (52,27 mmol) Gadoliniumoxid versetzt und 2 Studen bei 100 °C gerührt. Anschließend wird mit LiOH neutral gestellt und das Wasser im Vakuum eingeengt. Der Rest wird aus Ethanol/Wasser kristallisiert. Es werden 60,92 g kristallines Rohprodukt erhalten. Das Produkt wird in 2 l Wasser gelöst und durch Behandlung mit 500 ml Amberlite IRA 67 und 500 ml IRC 50 von ionischen Verunreinigungen befreit. Anschließend wird die Lösung eingeengt und der Rückstand aus EtOH/Wasser umkristallisiert.
Es werden 40,74 g (58% d.Th., bezogen auf das Einsatzmaterial) des Gd-Komplexes von N-(1-Hydroxy-methyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan erhalten. Das so erhaltene Rohprodukt läßt sich so ohne weitere Reinigungsschritte analog der in DE 42 18 744 A1 enthaltenen Vorschrift in das Gadobutrol umsetzen.

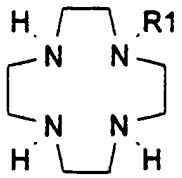
Beispiel 6:

N-(6-Hydroxycyclohehyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan:

1g (5,8 mmol) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan, 0,24 g (5,8 mmol) LiCl und 0,65 g (6,7 mmol) Cyclohexenoxid (7-Oxabicyclo[4.1.0]heptan) werden in 2,5 ml Isopropanol gelöst und 18 Stunden am Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird in 10 ml Chloroform aufgenommen und mit 5 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird eingeengt. Es werden 1,25 g (79 5 d. Th.) N-(6-Hydroxycyclohehyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan als farbloses Öl erhalten.

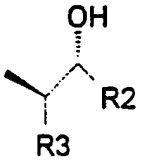
Patentansprüche

1.) Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I)

und R1 die Gruppe

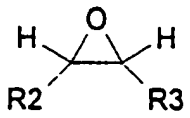


bedeutet und

worin innerhalb von R^1 die Reste

R^2 und R^3 unabhängig voneinander jeweils für ein Wasserstoffatom stehen , oder einen 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylring bilden, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Sauerstoffatom(e) unterbrochen sein kann, oder einen C_1-C_{12} Alkylrest, der gegebenenfalls mit 1 bis 3 C_1-C_6-Alkyl- oder 1 bis 3 Hydroxygruppen substituiert ist ,

wobei die gegebenenfalls vorhandenen Hydroxylreste gegebenenfalls in geschützter Form vorliegen, durch Umsetzung von 1,4,7,10-Tetraazacyclodo-decan , gegebenenfalls in Form eines Salzes, mit einem Epoxid der Formel II,



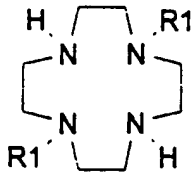
(II)

worin

R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, wobei vorhandene Hydroxygruppen gegebenenfalls geschützt sind,

mit 0,8 - 1,1 mol, vorzugsweise 0,9 - 1,0 mol Lithiumsalz bezogen auf ein Mol Cyclen bei Temperaturen zwischen 40 - 150° C umsetzt und die Reaktion wäßrig aufarbeitet.

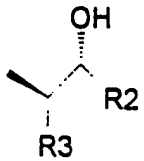
2.) Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel III



(III)

worin

R1 die Gruppe

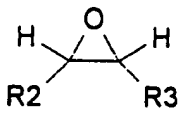


bedeutet und

worin innerhalb von R^1 die Reste

R^2 und R^3 unabhängig voneinander jeweils für ein Wasserstoffatom stehen , oder einen 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylring bilden, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Sauerstoffatom(e) unterbrochen sein kann, oder einen C_1-C_{12} Alkylrest, der gegebenenfalls mit 1 bis 3 C_1-C_6-Alkyl- oder 1 bis 3 Hydroxygruppen substituiert ist ,

wobei die gegebenenfalls vorhandenen Hydroxyreste gegebenenfalls in geschützter Form vorliegen, durch Umsetzung von 1,4,7,10-Tetraazacyclodo-decan , gegebenenfalls in Form eines Salzes, mit einem Epoxid der Formel II,



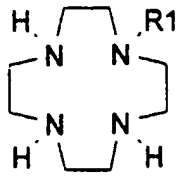
(II)

worin

R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, wobei gegebenenfalls vorhandene Hydroxygruppen gegebenenfalls geschützt sind,

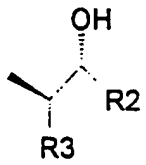
mit mehr als 1,11 mol Lithiumsalz, bezogen auf 1 Mol Cyclen, vorzugsweise 2,0 - 3,0 mol Lithiumsalz bei Temperaturen zwischen 40 - 150° C umsetzt und die Reaktion wäßrig aufarbeitet.

3.) Lithiumkomplexe der Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I)

worin R1 die Gruppe

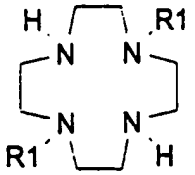


bedeutet und

worin innerhalb von R^1 die Reste

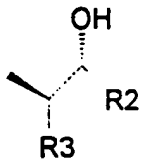
R^2 und R^3 unabhängig voneinander jeweils für ein Wasserstoffatom stehen , oder einen 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylring bilden, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Sauerstoffatom(e) unterbrochen sein kann, oder einen C_1-C_{12} Alkylrest, der gegebenenfalls mit 1 bis 3 C_1-C_6-Alkyl- oder 1 bis 3 Hydroxygruppen substituiert ist .

4.) Lithiumkomplexe der Verbindungen der allgemeinen Formel III



(III)

worin R1 die Gruppe



bedeutet und

worin innerhalb von R^1 die Reste

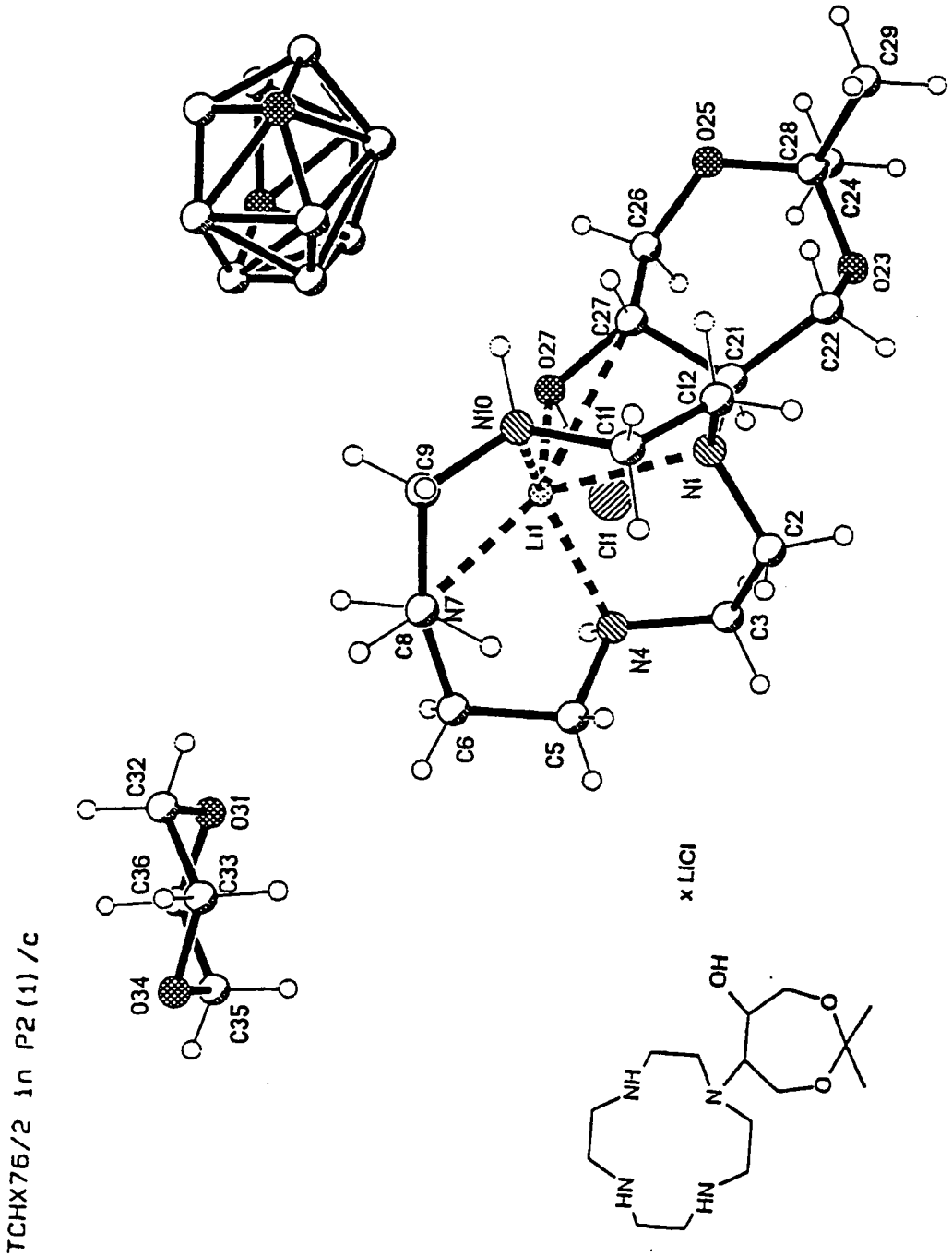
R^2 und R^3 unabhängig voneinander jeweils für ein Wasserstoffatom stehen oder einen 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylring bilden, der gegebenenfalls durch 1 bis 3 Sauerstoffatom(e) unterbrochen sein kann, oder einen C_1-C_{12} Alkylrest, der gegebenenfalls mit 1 bis 3 C_1-C_6-Alkyl- oder 1 bis 3 Hydroxygruppen substituiert ist .

5.) 1,7-Bis(6-Hydroxycyclohexyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan LiCl-Komplex,
N-(6-Hydroxycyclohehyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan LiCl-Komplex,
1,7-Bis((6-Hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan LiCl-Komplex,
N-(6-Hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-LiCl-Komplex.

6.) Verwendung der Lithiumkomplexe gemäß Ansprüche 3 und 4 zur Herstellung von Gadubutrol-Analoga.

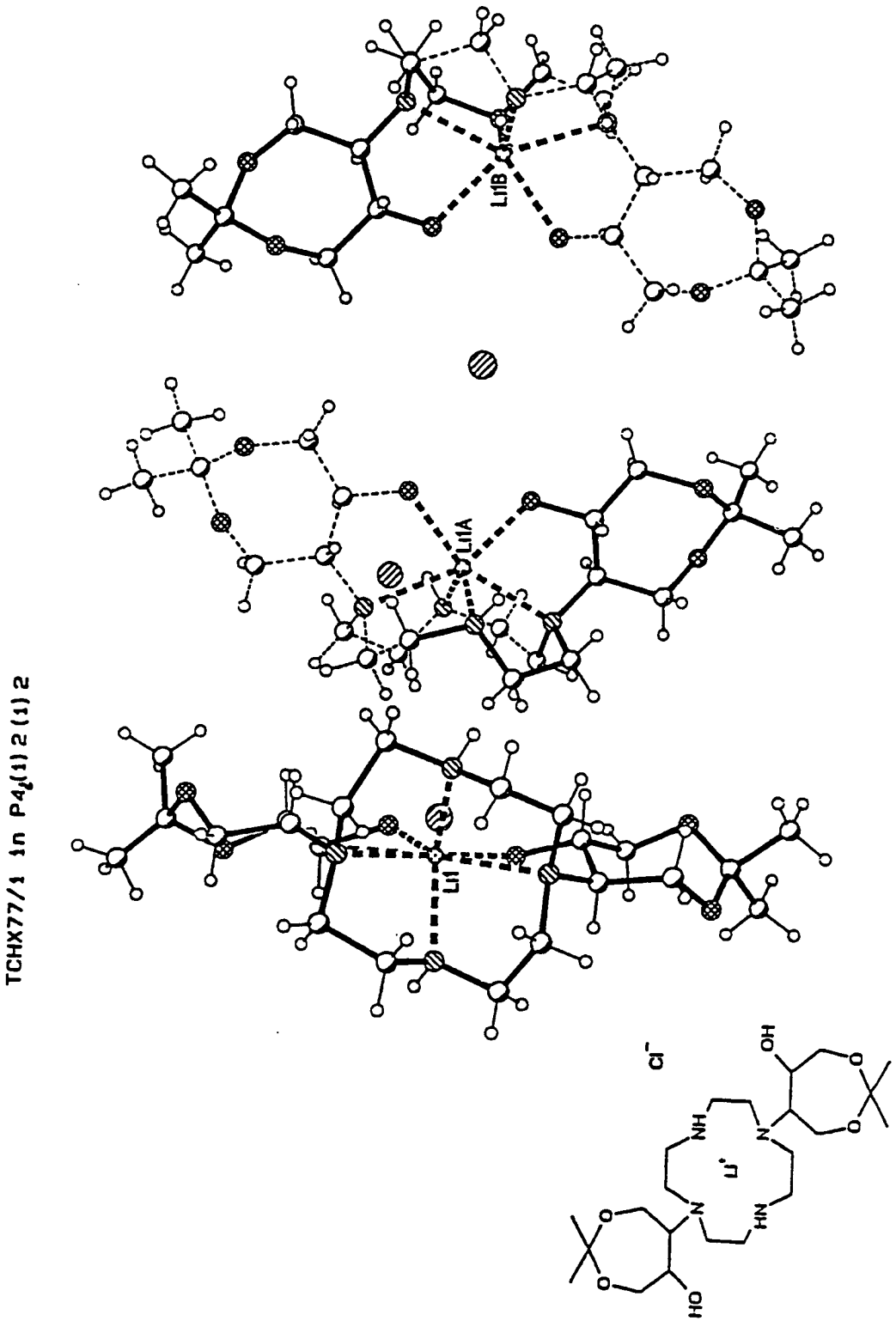
7.) Verwendung von N-(6-Hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-LiCl-Komplex zur Herstellung von Gadobutrol [Gd-Komplexes von N-(1-Hydroxy-methyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan.

Fig. 1



TCHX76/2 in P2(1)/c

Fig. 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter nal Application No
PCT/DE 98/01523

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D257/02 C07D405/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 27977 A (SCHERING AG.) 8 December 1994 see page 8, paragraph 3; claims	1-7
A	WO 93 24469 A (SCHERING AG.) 9 December 1993 cited in the application see claims	1-7
A	EP 0 596 586 A (SCHERING AG.) 11 May 1994 see claims	1-7
A	EP 0 485 045 A (SCHERING AG.) 13 May 1992 see page 7; claims	1-7
A	EP 0 545 511 A (SCHERING AG.) 9 June 1993 cited in the application see claims	1-7

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 September 1998	01/10/1998

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Chouly, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr ıal Application No
PCT/DE 98/01523

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ³	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 124, no. 25, 17 June 1996 Columbus, Ohio, US; abstract no. 343242, FORMANOVSKY A.A. : "One-stage monosubstitution in cyclen" XP002077999 see abstract & SYNTH. COMMUN., vol. 26, no. 8, 1996, pages 1595-1603,	1-7

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter nal Application No
PCT/DE 98/01523

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9427977 A	08-12-1994	DE 4318369 C	09-02-1995
		EP 0700392 A	13-03-1996
		JP 8511247 T	26-11-1996
		NO 954830 A	28-11-1995
		US 5747000 A	05-05-1998
WO 9324469 A	09-12-1993	DE 4218744 A	09-12-1993
		CA 2137243 A	09-12-1993
		CZ 9403015 A	16-08-1995
		EP 0643705 A	22-03-1995
		HU 71263 A,B	28-11-1995
		JP 7507067 T	03-08-1995
		NO 944691 A	05-12-1994
		SK 148794 A	11-07-1995
		US 5386028 A	31-01-1995
EP 596586 A	11-05-1994	DE 4237943 A	11-05-1994
		AT 148110 T	15-02-1997
		CA 2102461 A	07-05-1994
		CZ 9302374 A	19-10-1994
		DE 59305238 D	06-03-1997
		DK 596586 T	28-07-1997
		ES 2099900 T	01-06-1997
		GR 3022866 T	30-06-1997
		HU 67583 A,B	28-04-1995
		IL 107394 A	15-06-1998
		JP 6228115 A	16-08-1994
		NO 934002 A	09-05-1994
		SK 124193 A	07-12-1994
		US 5410043 A	25-04-1995
EP 485045 A	13-05-1992	DE 4035760 A	14-05-1992
		AU 8772691 A	14-05-1992
		CA 2055093 A	09-05-1992
		FI 915282 A	09-05-1992
		JP 4288063 A	13-10-1992
		PT 99445 A	30-09-1992
		US 5277895 A	11-01-1994
EP 545511 A	09-06-1993	DE 4140779 A	09-06-1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter nal Application No
PCT/DE 98/01523

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 545511 A		CA 2084582 A	07-06-1993
		HU 65526 A	28-06-1994
		IL 103996 A	08-02-1998
		JP 5279349 A	26-10-1993
		NO 303496 B	20-07-1998
		NO 973578 A	07-06-1993
		NO 973579 A	07-06-1993
		NO 973580 A	07-06-1993
		NO 973581 A	07-06-1993
		US 5410043 A	25-04-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Interr nales Aktenzeichen
PCT/DE 98/01523

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D257/02 C07D405/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 94 27977 A (SCHERING AG.) 8. Dezember 1994 siehe Seite 8, Absatz 3; Ansprüche ---	1-7
A	WO 93 24469 A (SCHERING AG.) 9. Dezember 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche ---	1-7
A	EP 0 596 586 A (SCHERING AG.) 11. Mai 1994 siehe Ansprüche ---	1-7
A	EP 0 485 045 A (SCHERING AG.) 13. Mai 1992 siehe Seite 7; Ansprüche ---	1-7
A	EP 0 545 511 A (SCHERING AG.) 9. Juni 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche ---	1-7

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
18. September 1998	01/10/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Chouly, J

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Interr ales Aktenzeichen
PCT/DE 98/01523

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 124, no. 25, 17. Juni 1996 Columbus, Ohio, US; abstract no. 343242, FORMANOVSKY A.A. : "One-stage monosubstitution in cyclen" XP002077999 siehe Zusammenfassung & SYNTH. COMMUN., Bd. 26, Nr. 8, 1996, Seiten 1595-1603,	1-7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Interr ales Aktenzeichen
PCT/DE 98/01523

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9427977 A	08-12-1994	DE	4318369 C	09-02-1995
		EP	0700392 A	13-03-1996
		JP	8511247 T	26-11-1996
		NO	954830 A	28-11-1995
		US	5747000 A	05-05-1998
WO 9324469 A	09-12-1993	DE	4218744 A	09-12-1993
		CA	2137243 A	09-12-1993
		CZ	9403015 A	16-08-1995
		EP	0643705 A	22-03-1995
		HU	71263 A,B	28-11-1995
		JP	7507067 T	03-08-1995
		NO	944691 A	05-12-1994
		SK	148794 A	11-07-1995
		US	5386028 A	31-01-1995
EP 596586 A	11-05-1994	DE	4237943 A	11-05-1994
		AT	148110 T	15-02-1997
		CA	2102461 A	07-05-1994
		CZ	9302374 A	19-10-1994
		DE	59305238 D	06-03-1997
		DK	596586 T	28-07-1997
		ES	2099900 T	01-06-1997
		GR	3022866 T	30-06-1997
		HU	67583 A,B	28-04-1995
		IL	107394 A	15-06-1998
		JP	6228115 A	16-08-1994
		NO	934002 A	09-05-1994
		SK	124193 A	07-12-1994
		US	5410043 A	25-04-1995
EP 485045 A	13-05-1992	DE	4035760 A	14-05-1992
		AU	8772691 A	14-05-1992
		CA	2055093 A	09-05-1992
		FI	915282 A	09-05-1992
		JP	4288063 A	13-10-1992
		PT	99445 A	30-09-1992
		US	5277895 A	11-01-1994
EP 545511 A	09-06-1993	DE	4140779 A	09-06-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern ales Aktenzeichen
PCT/DE 98/01523

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie			Datum der Veröffentlichung
EP 545511 A		CA	2084582	A	07-06-1993
		HU	65526	A	28-06-1994
		IL	103996	A	08-02-1998
		JP	5279349	A	26-10-1993
		NO	303496	B	20-07-1998
		NO	973578	A	07-06-1993
		NO	973579	A	07-06-1993
		NO	973580	A	07-06-1993
		NO	973581	A	07-06-1993
		US	5410043	A	25-04-1995